

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016135417, 05.02.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
07.02.2014 US 61/936,967

(43) Дата публикации заявки: 12.03.2018 Бюл. № 08

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 07.09.2016(86) Заявка РСТ:  
US 2015/014671 (05.02.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/120185 (13.08.2015)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**МЕДИММЬОН, ЭлЭлСи (US),  
ЭББОТТ ЛЭБОРЕТРИЗ (US)**

(72) Автор(ы):

**ЧОВДХУРИ Партха (US),  
ВАРКИ Рина (US),  
ЛИАНГ Мейна (US),  
ЛИ Йен-Вах (US),  
СТРЕЙЧЕР Кати (US),  
РАНАД Коустубх (US),  
ГРАНЕ Итан (US),  
ГРИНЛИС Лидия (US),  
ЯО Ихун (US),  
ПАРКЕР Мелисса (US),  
ДЭВИС Джерард (US),  
ЖАНБЛАН Николетт (US),  
БРОУФИ Сьюзан (US),  
ДИЛЛ Брюс (US)**(54) **НОВЫЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ ПЕРИОСТИНА ЧЕЛОВЕКА**

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, предусматривающий введение пациенту антагониста IL-13, если уровень периостина в образце, взятом у пациента, превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

2. Способ лечения пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, предусматривающий введение пациенту антагониста IL-13, где пациента определяют в качестве кандидата для лечения по наличию уровня периостина в образце, взятом у пациента, превышающего заранее установленный пороговый уровень, или по наличию повышенного уровня периостина относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах, и где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

3. Способ по п.1 или 2, где образец получают от пациента и передают для

измерения уровня периостина в образце.

4. Способ лечения пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, предусматривающий:

(а) передачу первого образца, взятого у пациента, для измерения первого уровня периостина в образце, где уровень периостина у пациента измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека;

(б) введение пациенту антагониста IL-13, если уровень периостина у пациента в первом образце превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

5. Способ лечения пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, предусматривающий:

(а) передачу первого образца, взятого у пациента, для измерения первого уровня периостина в образце, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека; и

(б) введение антагониста IL-13 пациенту, определенному в качестве кандидата для лечения по наличию уровня периостина в первом образце, превышающего заранее установленный пороговый уровень, или по наличию повышенного уровня периостина относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

6. Способ по п.4 или 5, дополнительно предусматривающий

(с) передачу второго образца, взятого у пациента, для измерения второго уровня периостина в образце, где второй уровень периостина у пациента измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека; и

(d) увеличение или сохранение количества или частоты введения пациенту антагониста IL-13, если у пациента уровень периостина во втором образце выше уровня периостина в первом образце, или сохранение или уменьшение количества или частоты введения пациенту антагониста IL-13, если уровень периостина у пациента во втором образце ниже уровня периостина в первом образце или приблизительно такой же.

7. Способ лечения пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, предусматривающий:

(а) измерение уровня периостина в первом образце, полученном от пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, где у пациента уровень периостина в первом образце измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека;

(б) определение того, превышает ли уровень периостина у пациента в первом образце заранее установленный пороговый уровень или повышен ли он относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах; и

(с) рекомендацию поставщику медицинских услуг вводить пациенту антагонист IL-13, если у пациента уровень периостина превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

8. Способ по п.7, дополнительно предусматривающий:

(d) измерение уровня периостина во втором образце, полученном от пациента, где у пациента уровень периостина во втором образце измеряют в иммунологическом

анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека;

(е) определение того, является ли уровень периостина у пациента во втором образце выше, чем, приблизительно таким же, как или ниже, чем уровень периостина, измеренный в первом образце; и

(f) рекомендацию поставщику медицинских услуг увеличить или сохранить количество или частоту введения пациенту антагониста IL-13, если у пациента уровень периостина во втором образце выше уровня периостина в первом образце, или сохранить или снизить количество или частоту введения пациенту антагониста IL-13, если у пациента уровень периостина во втором образце ниже уровня периостина в первом образце или приблизительно такой же.

9. Способ контроля терапевтической эффективности схемы лечения антагонистом IL-13 у пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, предусматривающий:

(a) измерение или указание клинической лаборатории провести измерение уровня периостина в первом образце, полученном от пациента с IL-13-опосредованным заболеванием или нарушением, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека;

(b) введение или рекомендацию медицинскому работнику вводить пациенту антагонист IL-13, если у пациента уровень периостина в первом образце превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах;

(c) измерение уровня периостина во втором образце, полученном от пациента, где у пациента уровень периостина во втором образце измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека; и

(d) определение или получение результатов, указывающих, является ли уровень периостина у пациента во втором образце выше, чем, приблизительно таким же, как или ниже, чем уровень периостина, измеренный в первом образце;

где схема лечения антагонистом IL-13 является эффективной, если у пациента уровень периостина во втором образце ниже уровня периостина в первом образце или приблизительно такой же.

10. Способ по любому из пп.1-7, где у пациента диагностировали заболевание или нарушение со стороны легких, воспалительное заболевание или нарушение со стороны кишечника или хроническое воспалительное заболевание кожи после дифференциальной диагностики, и где дифференциальная диагностика включает исследование на наличие IL-13-опосредованных заболеваний или нарушений.

11. Способ по п.10, где дифференциальная диагностика предусматривает одно или несколько из: измерения у пациента уровней IgE, измерения у пациента количества эозинофилов, проведения анализа симптомов, определения у пациента фракции выдыхаемого оксида азота (FENO) и определения у пациента индекса эозинофилии/лимфоциты и эозинофилы/нейтрофилы (ELEN).

12. Способ по п.10 или 11, где заболевание или нарушение со стороны легких представляет собой астму, идиопатический фиброз легких (IPF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), аллергический ринит, хронический риносинусит или комбинацию двух из них или более, или где воспалительное заболевание

кишечника представляет собой язвенный колит (UC).

13. Способ лечения пациента, у которого диагностировано заболевание или нарушение со стороны легких, предусматривающий введение пациенту антагониста IL-13, если уровень периостина в образце, взятом у пациента, превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах; где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

14. Способ лечения пациента, у которого диагностировано заболевание или нарушение со стороны легких, предусматривающий введение пациенту антагониста IL-13, где пациента определяют в качестве кандидата для лечения по наличию уровня периостина в образце, взятом у пациента, превышающего заранее установленный пороговый уровень, или по наличию повышенного уровня периостина относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах, и где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

15. Способ лечения пациента, у которого диагностировано заболевание или нарушение со стороны легких, предусматривающий:

(а) передачу первого образца, взятого у пациента, для измерения первого уровня периостина в образце, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека;

(б) введение пациенту антагониста IL-13, если у пациента уровень периостина в первом образце превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

16. Способ лечения пациента, у которого диагностировано заболевание или нарушение со стороны легких, предусматривающий:

(а) передачу первого образца, взятого у пациента, для измерения первого уровня периостина в образце, где уровень периостина у пациента измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека; и

(б) введение антагониста IL-13 пациенту, определенному в качестве кандидата для лечения по наличию уровня периостина в первом образце, превышающего заранее установленный пороговый уровень, или по наличию повышенного уровня периостина относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

17. Способ лечения пациента, у которого диагностировано хроническое воспалительное заболевание или нарушение со стороны кожи, предусматривающий введение пациенту антагониста IL-13, если уровень периостина в образце, взятом у пациента, превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах; где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

18. Способ лечения пациента, у которого диагностировано хроническое воспалительное заболевание или нарушение со стороны кожи, предусматривающий введение пациенту антагониста IL-13; где пациента определяют в качестве кандидата

для лечения по наличию уровня периостина в образце, взятом у пациента, превышающего заранее установленный пороговый уровень, или по наличию повышенного уровня периостина относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах; и где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

19. Способ лечения пациента, у которого диагностировано хроническое воспалительное заболевание или нарушение со стороны кожи, предусматривающий:

(а) передачу первого образца, взятого у пациента, для измерения первого уровня периостина в образце, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека;

(б) введение пациенту антагониста IL-13, если у пациента уровень периостина в первом образце превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

20. Способ лечения пациента, у которого диагностировано хроническое воспалительное заболевание или нарушение со стороны кожи, предусматривающий:

(а) передачу первого образца, взятого у пациента, для измерения первого уровня периостина в образце, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека; и

(б) введение антагониста IL-13 пациенту, определенному в качестве кандидата для лечения по наличию уровня периостина в первом образце, превышающего заранее установленный пороговый уровень, или по наличию повышенного уровня периостина относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

21. Способ по пп.15, 16, 19 или 20, дополнительно предусматривающий

(с) передачу первого образца, взятого у пациента, для измерения второго уровня периостина в образце, где у пациента второй уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека; и

(д) увеличение или сохранение количества или частоты введения пациенту антагониста IL-13, если у пациента уровень периостина во втором образце выше уровня периостина в первом образце или приблизительно такой же, или сохранение или уменьшение количества или частоты введения пациенту антагониста IL-13, если у пациента уровень периостина во втором образце ниже уровня периостина в первом образце.

22. Способ определения целесообразности лечения пациента, у которого диагностировано заболевание или нарушение со стороны легких, с применением схемы лечения антагонистом IL-13, предусматривающий:

(а) измерение или указание клинической лаборатории провести измерение уровня периостина в первом образце, полученном от пациента, у которого диагностировано заболевание или нарушение со стороны легких, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека; и

(б) лечение или указание поставщику медицинских услуг провести лечение пациента с применением схемы лечения антагонистом IL-13, если у пациента уровень периостина

в первом образце превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

23. Способ по любому из пп.13-16, 18, 21 или 22, где заболевание или нарушение со стороны легких представляет собой астму, IPF, COPD, аллергический ринит или хронический риносинусит.

24. Способ определения целесообразности лечения пациента, у которого диагностировано хроническое воспалительное заболевание или нарушение со стороны кожи, с применением схемы лечения антагонистом IL-13, предусматривающий:

(а) измерение или указание клинической лаборатории провести измерение уровня периостина в первом образце, полученном от пациента, у которого диагностировано хроническое воспалительное заболевание или нарушение со стороны кожи, где у пациента уровень периостина измеряют в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека;

(б) лечение или указание поставщику медицинских услуг провести лечение пациента с применением схемы лечения антагонистом IL-13, если у пациента уровень периостина в первом образце превышает заранее установленный пороговый уровень или повышен относительно уровня периостина в одном или нескольких контрольных образцах.

25. Способ по любому из пп.17-21, где хроническое воспалительное заболевание или нарушение со стороны кожи представляет собой атопический дерматит.

26. Способ по любому из пп.1-25, где антагонист IL-13 представляет собой, в частности, одно или несколько из антитела к IL-13 или его антиген-связывающего фрагмента, мутеина IL-13, мутеина IL-4, антитела к IL-13R $\alpha$ 1 или его антиген-связывающего фрагмента или антитела к IL-4R $\alpha$  или его антиген-связывающего фрагмента.

27. Способ по любому из пп.13-26, где пациента подвергали лечению одним или несколькими дополнительными терапевтическими препаратами либо до, либо во время, либо после введения антагониста IL-13.

28. Способ по п.27, где один или несколько дополнительных терапевтических препаратов представляют собой, в частности, стероиды, бронходилататор или их комбинацию.

29. Способ по п.28, где стероид представляет собой флутиказон или будесонид, а бронходилататор представляет собой сальбутамол.

30. Способ по любому из пп.27-29, где один или несколько дополнительных терапевтических препаратов вводят путем ингаляции, путем перорального введения, путем инъекции или их комбинацией.

31. Способ по п.26, где антагонист IL-13 представляет собой антитело к IL-13 или его антиген-связывающий фрагмент.

32. Способ по п.31, где антитело или его фрагмент связываются с тем же эпитопом IL-13, что и тралокинумаб, или конкурентно ингибируют связывание тралокинумаба с IL-13, или осуществляют и то, и другое.

33. Способ по п.31 или 32, где антитело или его фрагмент представляют собой тралокинумаб или его антиген-связывающий фрагмент.

34. Способ измерения уровней периостина в образце, полученном от субъекта, предусматривающий анализ образца в иммунологическом анализе с применением одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, где антитела к периостину распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

35. Способ по любому из пп.1-34, где каждое из одного или нескольких антител к периостину представляет собой, в частности, выделенное антитело, или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые связываются с тем же эпитопом

периостина, что и моноклональное антитело 4B4.B11, полученное из гибридомы, депонированной в Американской коллекции типовых культур (АТСС) под регистрационным № РТА-120210, моноклональное антитело 7B5.C4, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклональное антитело 3C11.G5, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

36. Способ по любому из пп.1-35, где каждое из одного или нескольких антител к периостину представляет собой, в частности, выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые конкурентно ингибируют связывание с периостином моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

37. Способ по п.35 или 36, где каждое из одного или нескольких антител к периостину представляет собой выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH) с тремя определяющими комплементарность участками (CDR) тяжелой цепи VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3 и вариабельный домен легкой цепи (VL) с тремя CDR легкой цепи VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, где CDR выделенного антитела или его фрагмента являются идентичными CDR из моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

38. Способ по п.35 или 36, где каждое из одного или нескольких антител к периостину представляет собой выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, содержащие VH и VL, идентичные VH и VL моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

39. Способ по любому из пп.35-38, где антитело или его фрагмент дополнительно содержат слитый с ними гетерологичный полипептид.

40. Способ по п.39, где гетерологичный полипептид представляет собой стабилизирующий полипептид, метку или их комбинацию.

41. Способ по любому из пп.35-40, где антитело или его фрагмент конъюгированы с гетерологичным компонентом.

42. Способ по п.41, где гетерологичный компонент представляет собой, в частности, одно или несколько из пептида, белка, фермента, липида, гетерологичного антитела или его фрагмента, детектируемой метки или полиэтиленгликоля (PEG).

43. Способ по п.41, где гетерологичный компонент представляет собой, в частности, биотин, хелат рутения или акридин.

44. Способ по любому из пп.1-43, где образец, взятый у пациента, представляет собой, в частности, одно или несколько из цельной крови, сыворотки крови, плазмы крови, слюны, мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, эпителиальных клеток легких или носовых полипов.

45. Способ по п.44, где один или несколько контрольных образцов представляют

собой образцы, полученные от нормальных здоровых индивидуумов; пациентов из подмножества не опосредованных IL-13 астмы, COPD, IPF, атопического дерматита или UC; образцы с заранее установленным стандартным количеством выделенного периостина или их комбинации.

46. Способ по п.45, где один или несколько образцов, полученных от нормальных здоровых индивидуумов или пациентов из подмножества не опосредованных IL-13 астмы, COPD, IPF, атопического дерматита или UC, представляют собой, в частности, одно или несколько из цельной крови, сыворотки крови, плазмы крови, слюны, мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, эпителиальных клеток легких или их комбинации, где контрольный образец соответствует образцу, взятому у пациента.

47. Способ по любому из пп.1-46, где иммунологический анализ представляет собой, в частности, иммунологический сэндвич-анализ, предусматривающий первое "захватывающее" антитело к периостину или его антиген-связывающий фрагмент, присоединенные к твердому носителю, и второе "детекторное" антитело к периостину или его антиген-связывающий фрагмент.

48. Способ по п.47, где иммунологический анализ предусматривает:

(а) присоединение захватывающего антитела или его антиген-связывающего фрагмента к твердому носителю;

(b) нанесение образца пациента или контрольного образца в условиях, достаточных, чтобы позволить периостину, если он присутствует в образце, связываться с захватывающим антителом или его антиген-связывающим фрагментом;

(с) нанесение детекторного антитела или его антиген-связывающего фрагмента в условиях, достаточных для обеспечения связывания с периостином, уже связавшегося с захватывающим антителом или его антиген-связывающим фрагментом; и

(d) измерение количества детекторного антитела или его антиген-связывающего фрагмента, связавшихся с периостином.

49. Способ по п.48, где детекторное антитело или его фрагмент дополнительно содержат детектируемую метку.

50. Способ по п.49, где детектируемая метка представляет собой биотин.

51. Способ по п.49, где детектируемая метка представляет собой хелат рутения.

52. Способ по п.49, где детектируемая метка представляет собой, в частности, акридин.

53. Способ по любому из пп.47-52, где захватывающее антитело представляет собой 3C11.G5 или 7B5.C4.

54. Способ по любому из пп.47-53, где детекторное антитело представляет собой 4B4.B11 или 7B5.C4.

55. Способ по п.53 или 54, где захватывающее антитело представляет собой 7B5.C4, а детекторное антитело представляет собой 4B4.B11.

56. Набор для измерения уровней периостина в образце, содержащий одно или несколько из следующего:

(а) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые связываются с тем же эпитопом периостина, что и моноклональное антитело 4B4.B11, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклональное антитело 7B5.C4, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклональное антитело 3C11.G5, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209;

(b) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые конкурентно ингибируют связывание с периостином моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным



№ РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209;

(С) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, как изложено в (а) или (b), содержащие вариабельный домен тяжелой цепи (VH) с тремя определяющими комплементарность участками (CDR) тяжелой цепи VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3 и вариабельный домен легкой цепи (VL) с тремя CDR легкой цепи VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, где CDR выделенного антитела или его фрагмента являются идентичными CDR из моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209;

(d) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, как изложено в (а) или (с), содержащие VH и VL, идентичные VH и VL моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209;

(е) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, полученные с помощью гибридомы, выбранной из группы, состоящей из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209;

(f) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, как изложено в (а)-(е), где фрагмент антитела представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент, Fv-фрагмент или молекулу одноцепочечного антитела;

(g) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, как изложено в любом из (а)-(f), дополнительно содержащие слитый с ними гетерологичный полипептид, представляющий собой, в частности, стабилизирующий полипептид, маркер, метку или их комбинацию; и

(h) выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, как изложено в любом из (а)-(g), конъюгированные с гетерологичным компонентом, представляющим собой, в частности, одно или несколько из пептида, белка, фермента, липида, гетерологичного антитела или его фрагмента, детектируемой метки или полиэтиленгликоля (PEG).

57. Набор по п.56, дополнительно содержащий твердый носитель и реагенты для детекции.

58. Набор по п.56 или 57, содержащий захватывающее антитело или его фрагмент и детекторное антитело или его фрагмент.

59. Набор по любому из пп.56-58, где захватывающее антитело представляет собой 7B5.C4 или его антиген-связывающий фрагмент, а детекторное антитело представляет собой 4B4.B11 или его антиген-связывающий фрагмент.

60. Набор по п.58 или 59, где детекторное антитело содержит детектируемую метку.

61. Набор по п.60, где детектируемая метка представляет собой, в частности, акридин.

62. Набор по п.60, где детектируемая метка представляет собой биотин, а реагенты

для детекции представляют собой, в частности, конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (HRP) и колориметрический субстрат для HRP.

63. Набор по п.60, где детектируемая метка представляет собой хелат рутения.

64. Иммунологический анализ для детекции уровней периостина в одном или нескольких образцах, предусматривающий применение одного или нескольких антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов, где одно или несколько антител или их антиген-связывающих фрагментов распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека.

65. Иммунологический анализ по п.64, где одно или несколько антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов связываются с тем же эпитопом периостина, что и моноклональное антитело 4B4.B11, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклональное антитело 7B5.C4, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклональное антитело 3C11.G5, полученное из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

66. Иммунологический анализ по п.64, где одно или несколько антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов конкурентно ингибируют связывание с периостином моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

67. Иммунологический анализ по п.65 или 66, где одно или несколько антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов содержат вариабельный домен тяжелой цепи (VH) с тремя определяющими комплементарность участками (CDR) тяжелой цепи VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3 и вариабельный домен легкой цепи (VL) с тремя CDR легкой цепи VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, где CDR выделенного антитела или его антиген-связывающего фрагмента являются идентичными CDR из моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

68. Иммунологический анализ по любому из пп.65-67, где одно или несколько антител к периостину или их антиген-связывающих фрагментов содержат VH и VL, идентичные VH и VL моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

69. Иммунологический анализ по п.68, где анализ представляет собой иммунологический сэндвич-анализ, предусматривающий первое "захватывающее" антитело к периостину или его антиген-связывающий фрагмент, присоединенные к твердому носителю, и второе "детекторное" антитело к периостину или его антиген-связывающий фрагмент.

70. Иммунологический анализ по п.69, предусматривающий:

(а) присоединение захватывающего антитела или его антиген-связывающего фрагмента к твердому носителю;

(b) нанесение исследуемого образца или контрольного образца в условиях,

достаточных, чтобы позволить периостину, если он присутствует в образце, связываться с захватывающим антителом или его антиген-связывающим фрагментом;

(с) нанесение детекторного антитела или его антиген-связывающего фрагмента в условиях, достаточных для обеспечения связывания с периостином, уже связавшегося с захватывающим антителом или его антиген-связывающим фрагментом; и

(d) измерение количества детекторного антитела или его антиген-связывающего фрагмента, связавшегося с периостином.

71. Иммунологический анализ по п.70, где детекторное антитело или его антиген-связывающий фрагмент дополнительно содержат детектируемую метку.

72. Иммунологический анализ по п.71, где детектируемая метка представляет собой биотин.

73. Иммунологический анализ по п.71, где детектируемая метка представляет собой хелат рутения или акридин.

74. Иммунологический анализ по любому из пп.69-73, где захватывающее антитело представляет собой 3C11.G5 или 7B5.C4.

75. Иммунологический анализ по любому из пп.69-74, где детекторное антитело представляет собой 4B4.B11 или 7B5.C4.

76. Иммунологический анализ по любому из пп.69-75, где захватывающее антитело представляет собой 7B5.C4, а детекторное антитело представляет собой 4B4.B11, или захватывающее антитело представляет собой 4B4.B11, а детекторное антитело представляет собой 7B5.C4.

77. Способ по любому из пп.1-55, где пациент представляет собой пациента с астмой, где образец, взятый у пациента, представляет собой, в частности, сыворотку крови, и где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 15 нг/мл.

78. Способ по п.77, где заранее установленный пороговый уровень периостина находится в диапазоне от приблизительно 15 нг/мл до приблизительно 25 нг/мл.

79. Способ по п.77, где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 25 нг/мл.

80. Способ по п.77 или 78, где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 16,44 нг/мл.

81. Способ по любому из пп.1-55, где пациент представляет собой пациента с IPF, где образец, взятый у пациента, представляет собой, в частности, сыворотку крови, и где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 40 нг/мл.

82. Способ по п.81, где заранее установленный пороговый уровень периостина находится в диапазоне от приблизительно 40 нг/мл до приблизительно 60 нг/мл.

83. Способ по п.81, где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 60 нг/мл.

84. Способ по любому из пп.1-55, где пациент представляет собой пациента с IPF, где образец, взятый у пациента, представляет собой, в частности, экстракт легочной ткани, и где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 5 пг/мг общего белка.

85. Способ по п.84, где заранее установленный пороговый уровень периостина находится в диапазоне от приблизительно 5 пг/мг общего белка до приблизительно 25 пг/мг общего белка.

86. Способ по п.84, где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 15 пг/мг общего белка или по меньшей мере приблизительно 25 пг/мг общего белка.

87. Способ по любому из пп.1-55, где пациент представляет собой пациента с UC,

где образец, взятый у пациента, представляет собой, в частности, сыворотку крови, и где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 20 нг/мл.

88. Способ по п.87, где заранее установленный пороговый уровень периостина находится в диапазоне от приблизительно 20 нг/мл до приблизительно 40 нг/мл.

89. Способ по п.87, где заранее установленный пороговый уровень периостина составляет по меньшей мере приблизительно 40 нг/мл.

90. Способ по любому из пп.1-55, где пациент представляет собой пациента с атопическим дерматитом, и где образец, взятый у пациента, представляет собой сыворотку крови.

91. Способ определения уровней периостина в исследуемом образце, при этом способ предусматривает:

(а) приведение исследуемого образца в контакт с по меньшей мере одним захватывающим антителом, где захватывающее антитело связывается с эпитопом на периостине или фрагменте периостина с образованием комплекса захватывающего антитела и антигена-периостина;

(b) приведение в контакт комплекса захватывающего антитела и антигена-периостина с по меньшей мере одним детекторным антителом, содержащим детектируемую метку, где детекторное антитело связывается с эпитопом на периостине, который не связан захватывающим антителом, и образует комплекс захватывающего антитела и антигена-периостина с детекторным антителом; и

(с) определение концентрации периостина в исследуемом образце на основе сигнала, генерируемого детектируемой меткой в комплексе захватывающего антитела с антигеном-периостином и с детекторным антителом, образованном в (b),

где по меньшей мере одно захватывающее антитело представляет собой, в частности, выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека,

где по меньшей мере одно детекторное антитело представляет собой, в частности, выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека, и

где по меньшей мере одно захватывающее антитело отличается от по меньшей мере одного детекторного антитела.

92. Способ по п.91, где выделенное антитело или его антиген-связывающий фрагмент или производное, которые распознают изоформы 1, 2, 3, 4, 7 и 8 периостина человека, включают:

вариабельный домен тяжелой цепи (VH) с тремя определяющими комплементарность участками (CDR) тяжелой цепи VHCDR1, VHCDR2 и VHCDR3 и вариабельный домен легкой цепи (VL) с тремя CDR легкой цепи VLCDR1, VLCDR2 и VLCDR3, где CDR выделенного антитела или его фрагмента являются идентичными CDR из моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209;

VH и VL, идентичные VH и VL моноклонального антитела 4B4.B11, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, моноклонального антитела 7B5.C4, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, или моноклонального антитела 3C11.G5, полученного из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209; или

антитело, полученное с помощью гибридомы, выбранной из группы, состоящей из гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120210, гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120211, гибридомы, депонированной в АТСС под регистрационным № РТА-120209.

93. Способ по п.91 или 92, дополнительно предусматривающий сравнение сигнала, генерируемого детектируемой меткой в качестве прямого или непрямого указания концентрации периостина в исследуемом образце, с сигналом, генерируемым в качестве прямого или непрямого указания концентрации периостина в контроле или калибровочном стандарте.

94. Способ по п.93, где концентрацию периостина в исследуемом образце применяют для определения или оценки наличия или риска развития у субъекта IL-13-опосредованного заболевания или нарушения.

95. Способ по п.94, где повышенная концентрация периостина по сравнению с концентрацией периостина в контроле или калибровочном стандарте указывает на наличие у субъекта IL-13-опосредованного заболевания или нарушения.

96. Способ по п.95, где IL-13-опосредованное заболевание или нарушение представляет собой астму, идиопатический фиброз легких (IPF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), язвенный колит (UC), аллергический ринит, атопический дерматит или хронический риносинусит.

RU 2016135417 A

RU 2016135417 A